

Tiroide e gravidanza

**Linee guida nazionali
di riferimento**

Indice

<i>Presentazione</i>	5
<i>Gruppo di lavoro</i>	7
<i>Introduzione</i>	9
<i>Glossario</i>	13

1. Tireotossicosi e gravidanza

1.1 Definizione	17
1.2 Epidemiologia dell'ipertiroidismo nel sesso femminile	17
1.3 Diagnosi clinica di tireotossicosi in gravidanza	18
1.4 Diagnosi eziologica della tireotossicosi	19
1.5 Effetti negativi della tireotossicosi sulla gravidanza ...	20
1.6 Terapia della tireotossicosi in gravidanza	22
1.7 Trattamento del morbo di Basedow	26
1.8 Terapia con farmaci antitiroidei e allattamento	29
1.9 Altre cause di ipertiroidismo	29
<i>Sintesi</i>	31
<i>Bibliografia</i>	32

2. Ipotiroidismo e gravidanza

2.1 Definizione	37
2.2 Epidemiologia dell'ipotiroidismo	37
2.3 Diagnosi clinica dell'ipotiroidismo	38
2.4 Effetti negativi dell'ipotiroidismo in gravidanza	39
2.5 Terapia dell'ipotiroidismo in gravidanza	40
<i>Sintesi</i>	45
<i>Bibliografia</i>	46

3. Noduli tiroidei e gravidanza

3.1	Epidemiologia	51
3.2	Natura dei noduli tiroidei	52
3.3	Diagnosi clinica del nodulo tiroideo	52
3.4	Strategia terapeutica in gravidanza	55
3.5	Carcinoma della tiroide e future gravidanze	57
	<i>Bibliografia</i>	59

4. Neonato da madre con patologia tiroidea autoimmune. Strategia diagnostico-terapeutica.

4.1	Neonato da madre con ipotiroidismo secondario a tiroidite autoimmune	63
4.2	Neonato da madre con ipertiroidismo (morbo di Basedow)	65
	<i>Bibliografia</i>	69

5. Disturbi dell'umore e disfunzioni tiroidee in gravidanza e nel post-partum

5.1	Disturbi dell'umore nel post-partum	73
5.2	Tiroide e depressione	73
5.3	Disfunzioni tiroidee e disturbi dell'umore post-partum	74
5.4	Influenza del trattamento delle disfunzioni tiroidee sull'evoluzione dei disturbi dell'umore post-partum	75
5.5	Considerazioni conclusive	75
	<i>Bibliografia</i>	77

Presentazione

La patologia tiroidea in gravidanza, pur rappresentando un tema strettamente specialistico e settoriale, rappresenta un importante problema clinico per la sua discreta diffusione nel sesso femminile, il suo frequente misconoscimento, i potenziali effetti sul feto e sul neonato e una certa tendenza all'over o down treatment.

Si calcola che la prevalenza delle disfunzioni tiroidee in gravidanza possa variare dallo 0,2% dell'ipertiroidismo (con complicazioni fetoneonatali anche gravi e frequenti), al 2,5% dell'ipotiroidismo, al 4-5% per i noduli tiroidei.

La Linea guida analizza le implicazioni e le interrelazioni gravidanza/tiroide fornendo raccomandazioni, di cui è stato esplicitato il grading, sia in ambito diagnostico che terapeutico.

Agli aspetti riguardanti il neonato e i disturbi dell'umore e la depressione post-partum della puerpera, sono dedicati due capitoli specifici.

Queste "raccomandazioni", come le altre prodotte dall'ASSR, sono state elaborate per fornire agli operatori sanitari un'informazione aggiornata e basata sulla revisione sistematica della letteratura, che consenta di prendere decisioni razionali basate sulle prove di efficacia anche in un settore altamente specialistico.

*Il Direttore dell'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali
Laura Pellegrini*

Gruppo di lavoro

Luca Chiovato (*Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia*)

Piergiorgio Crosignani (*Università degli Studi di Milano*)

Filippo De Luca (*Università di Messina*)

Loredana Gili (*ASSR*)

Daniela Larizza (*Università di Pavia*)

Simonetta Moretti (*ASSR*)

Aldo Pinchera (*Università di Pisa - Coordinatore Linea guida*)

Bruno Rusticali (*ASSR - Coordinatore Linee guida*)

Giuseppe Rizzo (*Università Tor Vergata di Roma*)

Giovanbattista Serra (*Ospedale Cristo Re di Roma*)

Massimo Tonacchera (*Università di Pisa*)

Antonio Tundo (*Istituto di Psicopatologia di Roma*)

Segreteria organizzativa ASSR:

Chiara Giuliano

Introduzione

Le Linee guida nascono per cercare di offrire uno strumento valido agli operatori clinici e non, formulando, secondo la definizione classica utilizzata dal “Manuale metodologico - come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica” (prodotto nell’ambito del Piano Nazionale Linee guida - PNLG, dall’ASSR e ISS) **“raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di assistere i medici e i pazienti nel decidere sulle modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche”**.

Le Linee guida “Tiroide e Gravidanza”, elaborate secondo la metodologia descritta e ad indirizzo clinico, dovrebbero consentire ai clinici, di assicurare il massimo di appropriatezza negli interventi, “riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali”.

Il successo delle Linee guida elaborate secondo una metodologia corretta ha confermato l’importanza ed il bisogno di informazioni aggiornate ed accurate per guidare le decisioni che devono essere prese da coloro che pianificano, forniscono o ricevono cure in gravidanza e nel parto.

L’Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR) è un Ente Nazionale con personalità giuridica di diritto pubblico, sottoposto a vigilanza del Ministero della Salute.

Essa svolge essenzialmente compiti di collaborazione nei confronti delle Regioni e Province Autonome in materia sanitaria,

anche a supporto delle loro iniziative di auto coordinamento, nonché compiti di rilevazione, analisi, valutazione, proposte in materia di organizzazioni dei servizi sanitari, innovazione e sperimentazione di nuovi modelli gestionali, di qualità e costi dell'assistenza. Gli indirizzi per le attività dell'ASSR vengono formulati dalla Conferenza Stato-Regioni, e, tra questi, è prevista l'elaborazione di Linee guida cliniche o clinico-organizzative su tematiche di preminente interesse per la sanità pubblica.

Un recente documento del Ministero della Salute, intitolato **“Documento di indirizzo per lo sviluppo di un Sistema Nazionale Linee guida”** prevede la costituzione di una struttura dove sono rappresentati i diversi livelli, centrale, regionale e aziendale, le Società scientifiche, e l'ISS che, a livello nazionale, provveda alla scelta delle priorità, la produzione e la validazione di Linee guida ed elabori documenti di indirizzo e interventi per la loro successiva implementazione affinché divengano uno degli strumenti effettivi del **Governo Clinico** e dell'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale.

Il Comitato Organizzativo di queste attività opera presso l'ASSR.

Il Sistema Nazionale Linee guida così inteso, utilizzando tutti gli strumenti individuati di volta in volta come utili ed opportuni, contribuirà a formare una cultura per il personale del SSN in cui la medicina basata sull'evidenza sia più conosciuta ed utilizzata nella pratica clinica anche attraverso l'attivazione di un sistema web di aggiornamento professionale dedicato alle Linee guida.

Le **raccomandazioni** contenute in questo volume sono state elaborate da un gruppo di esperti provenienti dalle maggiori società scientifiche della disciplina.

Tali raccomandazioni si basano su **evidenze scientifiche** derivate dalla revisione della letteratura, ove disponibili, e dall'opinione del comitato multidisciplinare di esperti costituenti il Gruppo di lavoro. Le fonti sono:

- MEDLINE a partire dal 1990
- Cochrane Library fino al 2003

- Linee guida prodotte dalle maggiori Società di Ginecologia e Ostetricia ed Endocrinologia (American College of Obstetricians and Gynaecologists - ACOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG, The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada - SOGC, American Association of Clinical Endocrinologist - AACE, British Endocrine Societies - BES, European Federation of Endocrine Societies - EFES, e altra bibliografia allegata).

La qualità degli studi ed il grado di raccomandazione sono stati classificati secondo le indicazioni contenute nel documento “*Programma Nazionale Linee guida - Manuale Metodologico - Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica*”, esposto nella **Tabella I** e nella **Tabella II**.

Livelli delle prove	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o <i>consensus conference</i> , o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

Tabella I

Tabella I e II - Livelli delle prove e Forza delle raccomandazioni, da PNLG - Manuale Metodologico. Maggio 2002.

Forza delle raccomandazioni	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Tabella II

La classificazione di una raccomandazione secondo la gradazione A, B, C, D, E non rispecchia solo la **qualità metodologica delle prove** disponibili, ma anche il **peso assistenziale** dello specifico problema, i **costi**, l'**accettabilità** e **praticabilità** dell'intervento.

Questo schema differenzia chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente, pur nell'ambito della massima trasparenza e secondo i criteri espliciti alla base degli schemi di *grading*.

I livelli delle prove e la forza delle raccomandazioni sono riportate a lato del testo.

Glossario

ABBREVIAZIONE	DEFINIZIONE
bpm	Battiti per minuto
FC	Frequenza cardiaca
FT3	Triiodotironina libera
FT4	Tiroxina libera
HCG	Gonadotropina corionica umana
L-T3	L-triiodotironina
L-T4	L-tiroxina
MMI	Metimazolo
PTU	Propiltiouracile
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
Tg	Tireoglobulina
TPO	Perossidasi tiroidea (tireoperossidasi)
Trab	Anticorpo anti-recettore del TSH
Tsab	Anticorpo tireostimolante
TSH	Ormone tireostimolante (tireotropina)

1. Tireotossicosi e gravidanza

1. Tireotossicosi e gravidanza

1.1 DEFINIZIONE

Per tireotossicosi si intende il quadro clinico che deriva da un eccesso di ormoni tiroidei circolanti e dalla conseguente accelerazione dei processi metabolici dell'organismo. Quando la tireotossicosi è dovuta a iperfunzione tiroidea si definisce ipertiroidismo. Si conoscono varie forme cliniche di ipertiroidismo che si differenziano tra loro per aspetti eziopatogenetici e caratteristiche cliniche.

1.2 EPIDEMIOLOGIA DELL'IPERTIROIDISMO NEL SESSO FEMMINILE

Prevalenza

La prevalenza dell'ipertiroidismo nel sesso femminile è del 3,9%.

Nel 44% di tutte le donne ipertiroidee la diagnosi si manifesta ad una età inferiore a 45 anni.

1-2 gravidanze su 1000 (0,2%) sono associate a ipertiroidismo (1, 2) (**Liv II**).

Cause

Le cause più comuni di ipertiroidismo sono:

- gozzo diffuso tossico (Morbo di Basedow)
- gozzo multinodulare tossico
- adenoma tossico
- disfunzioni tiroidee provocate da un'eccesso di gonadotropina corionica umana (hCG), come nei casi della mola idatiforme e del coriocarcinoma.

1.3 DIAGNOSI CLINICA DI TIREOTOSSICOSI IN GRAVIDANZA

Le manifestazioni cliniche che possono essere in comune fra la tireotossicosi e la gravidanza sono:

- cute calda e umida, intolleranza al caldo
- tachicardia
- aumento PA differenziale
- iperemesi
- astenia
- ansietà.

I dati anamnestici e le manifestazioni cliniche che possono far sospettare una tireotossicosi in gravidanza sono:

- storia familiare o personale positiva per tireopatie autoimmuni o rilievo anamnestico di un precedente ipertiroidismo
- presenza di sintomi specifici di ipertiroidismo:
 - perdita di peso
 - frequenza cardiaca superiore a 100 bpm
 - gozzo, soprattutto in aree a sufficiente apporto iodico
 - stanchezza muscolare prossimale
- manifestazioni tipiche del Morbo di Basedow:
 - oftalmopatia
 - mixedema pretibiale
 - onicolisi
- accentuazione dei sintomi normali della gravidanza:
 - ipersudorazione
 - intolleranza al caldo
 - affaticabilità.



SOSPETTO DI IPERTIROIDISMO IN GRAVIDANZA

- perdita di peso
- F.C.superiore a 100 bpm
- gozzo
- stanchezza muscolare prossimale
- ipersudorazione
- intolleranza al caldo
- affaticabilità generalizzata

In presenza di dati orientativi sospetti per tireotossicosi è opportuno richiedere i seguenti esami di laboratorio:

- FT4
- FT3
- TSH.

In pratica, tutte le pazienti con una tireotossicosi clinicamente rilevante avranno un TSH sierico inferiore a 0,1 mU/L associato a valori di FT4 e di FT3 superiori alla norma.

Nel gozzo multinodulare tossico e nell'adenoma tossico il quadro di ipertiroidismo può essere sostenuto da un aumento isolato della FT3 con valori di FT4 compresi nella norma (T3 tossicosi).



DIAGNOSI DI IPERTIROIDISMO

- TSH basso
- FT3 elevato
- FT4 elevato

1.4 DIAGNOSI EZIOLOGICA DELLA TIREOTOSSICOSI

L'esecuzione della scintigrafia tiroidea con isotopi radioattivi e la misurazione della captazione tiroidea del radioiodio sono controindicate in gravidanza. La diagnosi differenziale tra le tireopatie più frequentemente responsabili dell'ipertiroidismo in gravidanza (morbo di Basedow, gozzo multinodulare tossico e adenoma tossico) è quindi affidata alla palpazione della ghiandola, all'esame ecografico della tiroide ed alla ricerca dei marker umorali della autoimmunità tiroidea.

Indagini di laboratorio

Le indagini per identificare la causa di tireotossicosi in gravidanza sono:

- misura di anticorpi anti Tg, anti TPO, Anticorpi antirecettore del TSH (TRAb)
- ecografia della tiroide
- ecocolordoppler della tiroide
- ioduria
- Tg.



DIAGNOSI EZIOLOGIA DELL'IPERTIROIDISMO

- ricerca anticorpi
- ecografia tiroide
- ecodoppler tiroide
- ioduria
- tireoglobulina

Il dosaggio dei TRAb ha una indicazione specifica in gravidanza perché il rilievo di questi anticorpi a titolo elevato può far sospettare la presenza di un ipertiroidismo fetale e far

prevedere l'insorgenza della tireotossicosi neonatale.

Nel sospetto di una tireotossicosi a bassa captazione, come nella tireotossicosi fattizia o nella tiroidite subacuta, si ricorrerà al dosaggio della tireoglobulina sierica che dimostra valori bassi o indosabili nel primo caso e molto elevati nel secondo. La misurazione della ioduria è utile nel sospetto di un ipertiroidismo da eccesso di iodio.

Nelle donne che all'inizio della gravidanza manifestano vomito, perdita di peso, tachicardia e indici biochimici di ipertiroidismo, la diagnosi differenziale tra iperemesi gravidica e morbo di Basedow può essere difficile. Le pazienti con l'ipertiroidismo della iperemesi gravidica non hanno storia di malattie tiroidee preesistenti alla gravidanza, non hanno anticorpi antitiroide circolanti e presentano una tiroide di dimensioni normali o solo lievemente aumentate.

1.5 EFFETTI NEGATIVI DELLA TIREOTOSSICOSI SULLA GRAVIDANZA

Una tireotossicosi non trattata in gravidanza può provocare:

a) **complicanze materne**

- ipertensione gravidica
- preeclampsia
- distacco di placenta
- aborto spontaneo
- parto prematuro
- scompenso cardiaco
- anemia
- crisi tireotossica (sebbene rara, può manifestarsi in gravide ipertiroidiche non trattate al momento del parto)

b) **complicanze fetali-neonatali**

- basso peso alla nascita per l'età gestazionale
- prematurità

TIREOTOSSICOSI NON TRATTATA	
Complicanze materne	
- ipertensione	
- preeclampsia	
- distacco di placenta	
- aborto spontaneo	
- parto prematuro	
- scompenso cardiaco	
- anemia	
Complicanze fetali	
- basso peso alla nascita	
- prematurità	
- morte endouterina	
- morte neonatale	
- malformazioni congenite	
- ipertiroidismo fetale	
- ipertiroidismo neonatale	

- morte neonatale
- nascita di un feto morto
- malformazioni congenite
- ipertiroidismo fetale e neonatale.

In varie casistiche una percentuale variabile dall'8% al 25% delle gravidanze complicate da ipertiroidismo esita in aborto (1-3; 4-6) (**Liv III**). La frequenza della prematurità varia dal 15% al 45% (4-6) (**Liv III**) e la nascita di un feto morto dal 7% al 25% (4) (**Liv III**). Il rischio di un basso peso alla nascita, che nelle gestanti ipertiroidiche è 9 volte superiore rispetto alle gravide normali, è strettamente correlato con la durata dell'ipertiroidismo non controllato durante la gravidanza (5) (**Liv III**). Il controllo dell'ipertiroidismo con la terapia antitiroidea si accompagna ad una riduzione della frequenza di queste complicanze che è tanto maggiore quanto più precoce è l'inizio del trattamento farmacologico nel corso della gestazione. I migliori risultati si ottengono quando l'ipertiroidismo viene diagnosticato e corretto prima dell'inizio della gravidanza (1-3) (**Liv III**).

Un discorso a parte meritano alcune malformazioni congenite, quali anencefalia, ano imperforato, e labbro leporino che, in una casistica giapponese erano presenti nel 6% dei neonati di madri basedowiane con ipertiroidismo non trattato durante la gravidanza (7) (**Liv III**). Nello stesso studio le madri rese eutirodee con metimazolo durante la gravidanza avevano la stessa bassa frequenza di malformazioni congenite (inferiore al 1%) osservata nelle basedowiane eutirodee che non ricevevano alcuna terapia. Le madri con ipertiroidismo solo parzialmente controllato dalla terapia con antitiroidei durante la gravidanza, avevano una frequenza di neonati con malformazioni congenite intermedia. Queste osservazioni indicano che la causa delle malformazioni congenite è l'ipertiroidismo non trattato e che i benefici della terapia con tionamidi (MMI e PTU) superano di gran lunga qualsiasi teorico effetto teratogeno del farmaco (7) (**Liv III, Forza A**).

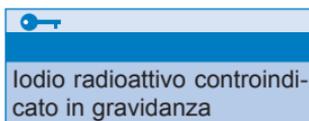
1.6 TERAPIA DELLA TIREOTOSSICOSI IN GRAVIDANZA

Nelle forme più frequenti di ipertiroidismo (morbo di Basedow, gozzo multinodulare tossico e adenoma tossico) non è possibile una terapia eziologica. In queste patologie la terapia dell'ipertiroidismo è diretta a ridurre il livello degli ormoni tiroidei circolanti e a bloccare i loro effetti sui tessuti periferici. Prescindendo dalla gravidanza, esistono tre modalità terapeutiche per normalizzare i livelli degli ormoni tiroidei circolanti:

1. bloccare la loro sintesi e/o la loro dismissalione con i farmaci antitiroidei
2. eliminare il tessuto iperfunzionante con lo iodio radioattivo
3. intervento chirurgico di tiroidectomia.

Il trattamento dell'ipertiroidismo in gravidanza pone alcuni problemi perché ogni scelta terapeutica deve tener conto della presenza del feto e del passaggio transplacentare dello iodio e dei farmaci impiegati nel trattamento della tireotossicosi.

L'uso dello iodio radioattivo é assolutamente controindicato in gravidanza (8) (**Liv III**).



In gravidanza le scelte terapeutiche per l'ipertiroidismo sono limitate al trattamento farmacologico e all'intervento di tiroidectomia. Nella maggior parte delle gravide ipertiroidiche l'iperfunzione ghiandolare viene controllata somministrando i farmaci antitiroidei che rappresentano la terapia di prima scelta. Il ricorso all'intervento chirurgico è limitato a casi eccezionali.

Presidi farmacologici

Farmaci antitiroidei

Le tionamidi (metimazolo, carbimazolo e propiltiouracile) bloccano la sintesi degli ormoni tiroidei, inibendo l'organizzazione e l'incorporazione dello iuduro nei residui tirosinici della tireoglobulina e il successivo accoppiamento

delle iodotirosine. Questa azione si esplica attraverso una inibizione competitiva della perossidasi, l'enzima tiroideo responsabile della ossidazione dello ioduro. Il propiltiouracile (PTU), oltre a bloccare la sintesi degli ormoni tiroidei, agisce anche sui tessuti periferici inibendo la conversione della T4 a T3, l'ormone metabolicamente attivo. Nonostante questa ulteriore azione periferica del PTU, nella maggior parte delle pazienti ipertiroidiche il trattamento con metimazolo (MMI) porta ad una più rapida normalizzazione dei livelli degli ormoni tiroidei circolanti. L'efficacia del MMI nella terapia dell'ipertiroidismo è dovuta ad un maggiore accumulo e ad una più lunga emivita intratiroidea del farmaco. Il MMI e il PTU vengono quasi completamente assorbiti nel tratto gastrointestinale. L'emivita plasmatica del MMI è più lunga (6-8 ore) rispetto a quella del PTU (1-2 ore). Rispetto al PTU, il MMI è più liposolubile e non si lega alle proteine del siero. Nell'uso clinico è opportuno tenere presente che le tionamidi non bloccano il rilascio degli ormoni tiroidei preformati.

Pertanto, il raggiungimento dell'eutiroidismo nelle pazienti ipertiroidiche trattate con tionamidi richiede di solito dalle 2 alle 6 settimane. I fattori che influenzano la rapidità del controllo dell'ipertiroidismo sono i livelli iniziali degli ormoni tiroidei, l'attività della malattia e l'entità dei depositi ormonali intratiroidei.

Il 5% delle donne sottoposte a terapia con tionamidi presenta effetti collaterali quali (9) (**Liv III**):

- eruzioni cutanee (non necessariamente indicazione alla interruzione del farmaco)
- prurito (non necessariamente indicazione all'interruzione del farmaco)
- agranulocitosi (rara).

La granulocitopenia generalmente recede senza che sia necessario sospendere il farmaco. Poiché una modesta leu-

THERAPIA TIREOTOSSICOSI	
tionamidi	metimazolo
	carbimazolo
	propiltiouracile

EFFETTI COLLATERALI MATERNI	
- eruzioni cutanee	
- prurito	

copenia può far parte del quadro ematologico della tireotossicosi in gravidanza, è consigliabile controllare la crasi ematica prima di iniziare la terapia con tionamidi. I disturbi gastroenterici, l'ittero colestatico, i fenomeni di epatotossicità e l'altralgia sono rari.

La somministrazione di tionamidi in gravidanza risulta sicura per la funzionalità della tiroide fetale.

- Le tionamidi, a dosi appropriate, non interferiscono con la funzione tiroidea fetale. Pur in assenza di studi che abbiano comparato l'effetto del PTU e del MMI nella stessa paziente, la letteratura non dimostra sostanziali differenze in termini di soppressione della funzione tiroidea fetale tra i due farmaci (10, 11) (**Liv III, Liv IV, Forza A**).
- La terapia con tionamidi nel primo trimestre di gravidanza non ha effetti sul successivo sviluppo intellettuale (12) (**Liv III, Forza A**). Altri effetti collaterali, tipici delle tionamidi nell'adulto (agranulocitosi, epatite, vasculite), non sono mai stati osservati in neonati esposti in utero a questi farmaci.
- Non esiste alcuna chiara evidenza che dimostri un effetto teratogeno delle tionamidi sul prodotto del concepimento. Al contrario, l'aumentata frequenza di malformazioni congenite nei neonati di donne ipertiroidiche non trattate in gravidanza si riduce nettamente se la funzione tiroidea è normalizzata dalla terapia con tionamidi (7). I dati a favore di un rapporto causa-effetto tra somministrazione di metimazolo in gravidanza e comparsa di aplasia cutis o altre malformazioni nel neonato sono ancora controversi (13, 14) (**Liv V**) e non sono conclusivi.

Sono controindicati in gravidanza:

- ioduro inorganico (difficile calibrare la dose)
- perclorato di potassio.

Lo ioduro attraversa liberamente la placenta e a dosi elevate può bloccare per lungo tempo il funzionamento della tiroide del feto e del neonato che non presentano il fenomeno di scappamento tipico delle ghiandole adulte. Gozzo e

ipotiroidismo fetale-neonatale sono le conseguenze di questo blocco prolungato della funzione tiroidea (2). In situazioni eccezionali, rappresentate dalla crisi tireotossica o dalla preparazione all'intervento di tiroidectomia, lo ioduro può essere somministrato a gravide ipertiroidee per non più di 5-7 giorni (15).

Farmaci beta-bloccanti

Provocano un rapido miglioramento di alcune manifestazioni della tireotossicosi, come tremore, tachicardia e ansietà (9). I beta-bloccanti non hanno invece alcun effetto sulla sintesi degli ormoni tiroidei. Il propranololo è ancora largamente usato, ma è stato affiancato da altri beta-bloccanti con maggiore durata di azione (atenololo, nadololo, metoprololo) o dotati di maggiore cardioselettività (atenololo, metoprololo, bisoprololo).

Obiettivo: mantenere la frequenza cardiaca materna tra 80 e 90 battiti al minuto. Nella fase tireotossica questo risultato può essere conseguito con 60 e 160 mg/die di propranololo o con 50-100 mg/die di atenololo (o metoprololo).

I beta-bloccanti non sono controindicati in gravidanza, ma devono essere impiegati per brevi periodi. La loro somministrazione prolungata nelle ultime fasi della gravidanza può provocare infatti ritardo di crescita intrauterina, placenta piccola, bradicardia fetale, inadeguata risposta allo stress ipossico e ipoglicemia neonatale.

Intervento chirurgico

L'intervento chirurgico d'elezione è la tiroidectomia.

Le indicazioni alla tiroidectomia sono:

- effetti collaterali insostenibili delle tionamidi
- grandi gozzi con compressione sintomatica
- scarsa aderenza della paziente alla terapia.

L'intervento viene eseguito preferenzialmente all'inizio del 2° trimestre previo trattamento con:

- tionamidi
- ioduro (liquido di lugol) (per 5-7 giorni).

Le complicanze legate all'intervento sono:

- paralisi ricorrentiale
- ipoparatiroidismo
- ipotiroidismo.

Quelle legate all'anestesia sono:

- ipossiemia fetale e acidosi
- aborto o parto prematuro.

1.7 TRATTAMENTO DEL MORBO DI BASEDOW

Quattro principi devono essere tenuti presenti nel trattamento dell'ipertiroidismo basedowiano nella gestante:

1. la gravidanza modifica la storia naturale del morbo di Basedow favorendone la remissione
2. l'obiettivo della terapia medica è raggiungere l'eutiroidismo nel minor tempo possibile e proseguire il trattamento con la minima dose di tionamide sufficiente a mantenere la FT4 materna nel range medio alto della norma
3. tutti i farmaci antitiroidei a dosi non appropriate attraversano la placenta e possono interferire con la funzione tiroidea del feto e del neonato
4. gli anticorpi diretti contro il recettore del TSH (TRAb) con attività tireostimolante attraversano anch'essi la placenta e possono provocare ipertiroidismo fetale-neonatale.

Una volta confermata la diagnosi, dopo aver informato la paziente degli effetti della terapia su se stessa e sul feto, raggugiati ginecologo e pediatra neonatologo, l'iter terapeutico prevede di:

- Iniziare MMI (20-30 mg die) o PTU (200-300 mg die).
- Ridurre la dose di tionamide fino a quella minima sufficiente a mantenere FT4 materna ai limiti alti della norma
- Non è opportuno cercare di normalizzare un TSH indosabile.
- Controllare FC, peso, dimensioni tiroidee, TSH, FT4 FT3 ogni 4 settimane.

- Controllare la FC fetale (se il siero della madre contiene TRAb).
- Sorvegliare ecograficamente il feto; la pratica consiste nell' eseguire tre controlli ecografici rispettivamente nel primo, secondo e terzo trimestre.

Vista la maggior incidenza di patologia malformativa è necessaria una ricerca particolarmente attenta di alcune patologie caratteristiche come la presenza di un gozzo fetale (**Liv V, Forza B**). Va sottolineato come la diagnostica ecografica delle patologie malformative non sia in grado di escludere la presenza di una anomalia congenita anche severa sia per limiti di risoluzione (es aplasia cutis), che per evolutività della patologia (es craniosinostenosi), che per situazioni contingenti (posizione del feto, numero dei feti, spessore del pannicolo adiposo materno, ecc. (**Liv I, Forza A**).

- Dosare i TRAb alla 20^a e 30^a settimana di gestazione.
- Controllare la funzione tiroidea nel neonato (sangue del cordone, 1^a e 2^a settimana di vita).
- Controllare la funzione tiroidea della madre nel post-parto.
- Verificare la presenza di TRAb nel siero del neonato (se nel siero della madre erano presenti TRAb).

Scelta del farmaco, inizio e proseguimento della terapia

Il farmaco di uso più comune per l'ipertiroidismo in gravidanza è il metimazolo (MMI) in Europa e Giappone e il propiltiouracile (PTU) negli Stati Uniti. Sebbene sia stato suggerito che il PTU è preferibile in gravidanza, l'esperienza clinica dimostra che ambedue i farmaci sono egualmente efficaci e sicuri nel trattamento dell'ipertiroidismo nella gestante (10, 11, 17) (**Liv III, Forza A**). La scelta tra i due principi attivi dipende quindi dalla esperienza personale del medico e dalla disponibilità locale.

TERAPIA BASEDOW	
tionamidi	metimazolo
	propiltiouracile

Nelle pazienti con ipertiroidismo franco le dosi giornaliere di attacco sono 20-30 mg di MMI e 200-400 mg di PTU suddivise in 2 (MMI) o 3 (PTU) somministrazioni.

La maggior parte delle pazienti possono essere seguite in ambulatorio. Quando l'ipertiroidismo è molto grave e viene scoperto dopo la 28^a settimana di gestazione, è consigliabile il ricovero poiché il rischio di complicanze materne o fetali è elevato.

I livelli di FT4, FT3 e TSH nel siero devono essere controllati ogni 4 settimane. Non appena le condizioni cliniche migliorano e i valori di ormoni tiroidei liberi si riducono, la dose della tionamide deve essere dimezzata. In seguito la dose del farmaco verrà progressivamente ridotta ed aggiustata fino a raggiungere quella quantità minima (di solito 5-10 mg di MMI o 50-100 mg di PTU) che consente di mantenere i valori di FT4 nel siero materno ai limiti alti della norma.



FT3, FT4 e TSH sierici devono essere controllati ogni 4 settimane durante la gravidanza

Non è opportuno aumentare la dose di tionamide per normalizzare un TSH basso o indosabile.

Dopo la sospensione dell'antitiroideo è necessario continuare il monitoraggio dei livelli di FT4 ed FT3 poiché la recidiva può verificarsi anche prima del parto.

I fattori che indicano che la malattia non è in remissione e che è necessario continuare la terapia farmacologica per tutta la gravidanza fino al parto sono:

- persistenza di titoli elevati di TRAb (o TSAAb)
- presenza di un gozzo di grandi dimensioni
- ricomparsa dell'ipertiroidismo dopo ogni tentativo di riduzione della dose di tionamide.

Pianificazione della gravidanza nella donna giovane con Morbo di Basedow

Una volta che l'iperfunzione ghiandolare è stata controllata con i farmaci antitiroidei e la paziente è stabilmente eutiroidea con una bassa dose di mantenimento di tionamidi, si può

permettere la gravidanza. Questo schema richiede tuttavia una stretta aderenza alla terapia da parte della paziente.

In alternativa si può consigliare il trattamento definitivo dell'ipertiroidismo con iodio radioattivo o con tiroidectomia e permettere la gravidanza quando lo stato tiroideo si è normalizzato stabilmente.

Per quanto riguarda la terapia radiometabolica è necessario ricordare che non è mai stata dimostrata una associazione tra trattamento con iodio radioattivo per ipertiroidismo in donne fertili e successive malformazioni congenite nella prole. Un anno dopo la terapia con iodio radioattivo per ipertiroidismo si può permettere la gravidanza (9) (**Liv VI, Forza A**).

1.8 TERAPIA CON FARMACI ANTITIROIDEI E ALLATTAMENTO

Evidenze sperimentali e studi clinici dimostrano che non esiste una controindicazione all'uso del PTU o dell'MMI durante l'allattamento. Dosi di metimazolo fino a 20 mg/die non hanno effetti deleteri sulla funzione tiroidea fetale (18). Per il PTU sono raccomandabili dosi non superiori a 450 mg/die (19). Come norma prudenziale è tuttavia opportuno che la puerpera in trattamento con tionamidi assuma il farmaco in dosi frazionate e che lo stato tiroideo del lattante venga controllato periodicamente (18, 19) (**Liv II**).



Non esistono controindicazioni all'allattamento in pazienti trattate con tionamidi

1.9 ALTRE CAUSE DI IPERTIROIDISMO

L'ipertiroidismo della mole idatidiforme e del coriocarcinoma è di solito lieve.

Nella mole idatiforme si tratta la malattia di base asportan-

do chirurgicamente la neoplasia trofoblastica. Come preparazione all'intervento, si somministrano le tionamidi, fino al raggiungimento dell'eutiroidismo.

Il trattamento dell'ipertiroidismo da gozzo multinodulare tossico o adenoma tossico è quasi sempre medico. Le indicazioni alla tiroidectomia sono simili a quelle del morbo di Basedow.

SINTESI - IPERTIROIDISMO IN GRAVIDANZA

1. L'ipertiroidismo in gravidanza può essere controllato impiegando le tionamidi (metimazolo o propiltiouracile) che rappresentano la terapia di prima scelta. Il ricorso all'intervento chirurgico è limitato a casi eccezionali.
2. Le complicanze materne e fetali dell'ipertiroidismo in gravidanza vengono abolite dal pronto ripristino del normale stato tiroideo con la terapia farmacologica. La prognosi materna e fetale di queste gravidanze è ottima se l'ipertiroidismo viene adeguatamente controllato.
3. Non esistono reali vantaggi in termini di efficacia terapeutica o sicurezza fetale ad usare il propiltiouracile rispetto al metimazolo per la terapia dell'ipertiroidismo in gravidanza. La scelta della tionamide dovrebbe essere lasciata all'esperienza del medico ed alla disponibilità locale.
4. Indipendentemente dal farmaco utilizzato per la terapia dell'ipertiroidismo in gravidanza, la sua dose deve essere aggiustata con l'obiettivo di mantenere i livelli di FT4 nel siero della madre ai limiti alti della norma. Questa raccomandazione rende necessario il frequente controllo dello stato tiroideo durante la terapia con tionamidi in gravidanza.
5. Lo sviluppo somatico e intellettuale dei figli di madri trattate con tionamidi in gravidanza è assolutamente normale.
6. La terapia con radioiodio per ipertiroidismo non è una controindicazione a successive gravidanze 12 mesi dopo l'espletamento della terapia. Non è mai stata dimostrata una associazione tra terapia con iodio radioattivo per ipertiroidismo nella donna fertile e malformazioni congenite nella prole.

BIBLIOGRAFIA

1. Burrow GN. *Thyroid function and hyperfunction during gestation*. *Endocr Rev* 1993; 14:194-202.
2. Roti E, Minelli R, Salvi M. *Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman*. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1679-1682.
3. Mestman JH, Goodwin M, Montoro MM. *Thyroid disorders of pregnancy*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:41-71.
4. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GDV et al. *Thyrotoxicosis complicating pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:63-70.
5. Millar LK, Wing DA, Leung AS, et al. *Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism*. *Obstet Gynecol* 1994; 84:946-949.
6. Momotani N, Ito K. *Treatment of pregnant patients with Basedow's disease*. *Experimental and Clinical Endocrinology* 1991; 97:268-274.
7. Momotani N, Ito K, Hamada N, et al. *Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 20:695-700.
8. Becks GP, Burrow GN. *Thyroid disease and pregnancy*. *Med Clin North Am* 1991; 75:121-151.
9. Cooper DS. *Treatment of thyrotoxicosis* in: Braverman LE, Utiger RD, eds *Werner and Braverman's The Thyroid, a Fundamental and Clinical Text, Seventh Edition*. Philadelphia: Lippincot-Raven 1996; 713-734.
10. Mortimer RH, Cannell GR, Addison RS et al. *Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placenta lobule*. *J Clin Endocrinol metab* 1997; 82:3099-3102.
11. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, et al. *Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy*. *N Engl J Med* 1986; 315:24-28.
12. Mandel SJ, Brent GA, Larsen R. *Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis*.

Thyroid 1994; 4:129-133.

13. Van Dijke CP, Heydendael RJ, De Kleine MJ. *Methimazole, carbimazole and congenital skin defects*. Ann Intern Med 1987; 106:60-61.
- 14 *Linee guida SIEOG*. Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica. Editeam sas Gruppo Editoriale, 2002.

2. Ipotiroidismo e gravidanza

2. Ipotiroidismo e gravidanza

2.1 DEFINIZIONE

L'ipotiroidismo è una condizione morbosa caratterizzata da un rallentamento generale delle funzioni metaboliche per insufficiente azione degli ormoni tiroidei sui tessuti. Nella maggior parte dei casi è dovuto a deficit di produzione ormonale da parte della tiroide, solo raramente è conseguenza di un ridotto effetto degli ormoni tiroidei sui tessuti periferici.

2.2 EPIDEMIOLOGIA DELL'IPOTIROIDISMO

Prevalenza

La prevalenza di ipotiroidismo spontaneo in gravidanza può essere suddivisa in:

- prevalenza di ipotiroidismo franco = 0,3%
- prevalenza di ipotiroidismo subclinico = 2,2% (1).

Cause

Ipotiroidismo primitivo acquisito

- post operatorio
- post radioiodio
- tiroidite autoimmune
- carenza iodica (solo in aree gravemente iodio carenti)
- farmaci antitiroidei, eccesso di iodio.

Ipotiroidismo secondario (molto raro)

- ipofisario
- ipotalamico.

Resistenza agli ormoni tiroidei (molto rara).

2.3 DIAGNOSI CLINICA DELL'IPOTIROIDISMO

Le manifestazioni cliniche legate all'ipotiroidismo sono:

- astenia
- difficoltà di concentrazione
- intolleranza al freddo
- parestesie
- perdita capelli
- mixedema
- macroglossia
- voce roca
- riflessi osteotendinei ritardati.

 SINTOMI DI IPOTIROIDISMO COMUNI IN GRAVIDANZA	
-	astenia
-	difficoltà di concentrazione
-	intolleranza al freddo
-	perdita di capelli

La diagnosi clinica di ipotiroidismo in gravidanza è spesso difficile. La gestante normale può presentare alcune manifestazioni suggestive di ipotiroidismo, come intolleranza al freddo, capelli ruvidi, difficoltà di concentrazione e astenia.

I dati anamnestici che possono far sospettare l'ipotiroidismo in gravidanza sono:

- familiarità per tireopatie autoimmuni o ipotiroidismo
- storia di tireopatia
- rilievo di anticorpi antitiroide e/o gozzo
- diabete mellito tipo I
- altre patologie autoimmuni
- assunzione di farmaci ad azione antitiroidea.

 SOSPETTO DI IPOTIROIDISMO IN GRAVIDANZA	
-	anamnesi familiare positiva per tireopatie autoimmuni o ipotiroidismo
-	storia di tireopatia
-	anticorpi antitiroide
-	diabete tipo I
-	assunzione farmaci azione antitiroidea

Indagini di laboratorio

Le indagini di laboratorio utili per una corretta diagnosi sono:

- FT3, FT4, TSH
- anticorpi anti-Tg, anticorpi anti-TPO, anticorpi anti-recettore del TSH (TRAb)
- ecografia tiroidea

 DIAGNOSI	
-	FT3, FT4, TSH
-	ricerca anticorpi
-	ecografia tiroide
-	ioduria

- ioduria (in casi eccezionali in pochi laboratori di riferimento).

2.4 EFFETTI NEGATIVI DELL'IPOTIROIDISMO IN GRAVIDANZA (Liv III)

Le complicanze legate ad un ipotiroidismo non trattato sono:

- ipertensione gravidica con o senza preeclampsia
- distacco placentare
- basso peso alla nascita
- nascita di feto morto
- malformazioni congenite
- emorragia post-partum (2-6).

Il passaggio transplacentare di tiroxina dalla madre al feto nella prima e nell'ultima fase della gestazione è modesto, ma molto importante per lo sviluppo cerebrale del feto. Se la madre è ipotiroidica in gravidanza, il sistema nervoso fetale può essere danneggiato dalla mancanza di tiroxina materna nelle prime settimane di gestazione, quando la tiroide del feto non ha ancora cominciato a funzionare, o, successivamente, se anche la tiroide del feto è ipofunzionante. Questa seconda evenienza si può verificare nelle gestanti esposte a grave carenza iodica che causa ipotiroidismo nella madre, nel feto e nel neonato. L'ipotiroidismo combinato materno, fetale e neonatale provoca un danno irreversibile dello sviluppo neurologico e intellettuale, che nella sua forma più grave configura il quadro clinico del cretinismo endemico.

Un ipotiroidismo che colpisce nella stessa gravidanza la madre, il feto e transitoriamente il neonato è stato descritto anche in rarissime pazienti con tiroidite autoimmune che avevano nel siero titoli molto elevati di anticorpi anti-recettore del TSH capaci di bloccare la funzione tiroidea della madre, del feto e del neonato (7) (Liv III). In queste gravidanze la somministrazione di tiroxina nella madre e nel neonato preveniva i danni neurologici e consentiva il rag-

giungimento di un quoziente intellettuale normale.

L'ipotiroidismo materno determina alterazioni sullo sviluppo del sistema nervoso fetale. I dati degli anni 70 (8) (**Liv III**), dimostravano un minor quoziente intellettuale nei figli di madri ipotiroidee non trattate in gravidanza rispetto a quelli di madri rese eutiroidee con la terapia sostitutiva. Studi ulteriori hanno ampiamente confermato che lo sviluppo psicomotorio e mentale è ritardato nei bambini nati da madri con valori di FT4 sotto il decimo percentile alla 12^a settimana di gestazione (9-11) (**Liv III**). Risultati simili sono stati ottenuti da altri autori utilizzando come parametro per la misura dell'ipotiroidismo valori di TSH superiori al 99,7 percentile o un valore di TSH al 98-99,6 percentile con bassi valori di FT4 (12) (**Liv III**).

2.5 TERAPIA DELL'IPOTIROIDISMO IN GRAVIDANZA

La terapia dell'ipotiroidismo permanente si basa sulla somministrazione continuativa di ormone tiroideo.

Preparati ormonali

Gli estratti e la polvere di tiroide

Gli estratti e la polvere di tiroide non trovano più spazio nella terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo, poichè questi preparati presentano una notevole variabilità della concentrazione ormonale e quasi sempre hanno un contenuto di T3 molto elevato rispetto a quello di T4. La loro somministrazione si accompagna a transitori aumenti dei livelli sierici della T3 che raggiungono facilmente l'ambito dell'ipertiroidismo. Lo stesso fenomeno si verifica utilizzando la L-triiodotironina (L-T3) sintetica che ha inoltre una emivita breve (24 ore) e richiede somministrazioni frazionate nel corso della giornata.

L-tiroxina

Il farmaco di scelta per il trattamento sostitutivo dell'ipotiroidismo è il sale sodico della L-tiroxina, un preparato sin-

tetico chimicamente puro che assicura una potenza uniforme (13). La L-T4 deve essere assunta a digiuno



TERAPIA IPOTIROIDISMO

L - Tiroxina

20 min prima della colazione. In presenza di vomito è comunque possibile assumere L-T4 anche dopo aver mangiato. La T4 è l'ormone più importante sul piano quantitativo secreto dalla tiroide ed esercita la sua azione previa conversione periferica in T3. La somministrazione di L-tiroxina nella terapia dell'ipotiroidismo costituisce quindi una fonte continua di T3 per i tessuti e riproduce più fedelmente la situazione fisiologica in cui la maggior parte della T3 deriva dalla monodesiodazione periferica della T4. La L-tiroxina ha una emivita biologica abbastanza lunga (circa una settimana) che consente il mantenimento di un livello costante di ormoni tiroidei durante le 24 ore con una unica somministrazione giornaliera.

La terapia dell'ipotiroidismo in gravidanza ha tre peculiarità:

1. in assenza di controindicazioni cardiache è sempre consigliabile raggiungere lo stato di eutiroidismo nel più breve tempo possibile per evitare le complicanze dell'ipotiroidismo sul decorso della gestazione e sul prodotto del concepimento
2. la dose sostitutiva di L-tiroxina è maggiore in gravidanza rispetto al periodo pre- e post-gravidico
3. l'adeguatezza del trattamento sostitutivo deve essere controllata frequentemente misurando i livelli di TSH e ormoni tiroidei liberi nel siero.

Ipotiroidismo neo diagnosticato in gravidanza

L'ipotiroidismo di nuova diagnosi in gravidanza richiede l'inizio immediato della terapia sostitutiva con L-tiroxina a dose piena.

Studi recenti indicano che nelle gravide ipotiroidee da tiroidite autoimmune la dose sostitutiva completa di L-tiroxina è 1,9 µg/kg/die (14, 15) (**Liv III e IV**). Nelle pazienti con una storia di precedente tiroidectomia (ipotiroidismo atireo-

tico) la dose sostitutiva completa è invece leggermente superiore (2,3 µg/kg/die). Per ricostituire rapidamente il pool corporeo della tiroxina, alcuni Autori consigliano di iniziare la terapia somministrando in dose unica una quantità di L-tiroxina equivalente al fabbisogno di tre giorni per poi continuare con la dose giornaliera normale (13). Questo schema consentirebbe un più rapido ritorno allo stato di eutiroidismo.

Donne con ipotiroidismo che iniziano una gravidanza

Nelle pazienti che sono già in terapia sostitutiva per un ipotiroidismo diagnosticato prima della gravidanza, la richiesta di tiroxina aumenta durante la gestazione (15, 16). L'incremento della dose di tiroxina necessario a mantenere l'eutiroidismo è di solito maggiore nelle pazienti con ipotiroidismo post terapia ablativa per morbo di Basedow o carcinoma della tiroide rispetto a quelle con tiroidite autoimmune. In uno studio (17) (**Liv IV**) l'aumento medio della dose di L-tiroxina necessario per mantenere il TSH nella norma era del 45% (50 µg/die) nelle gravide con ipotiroidismo post-ablativo e del 25% (28 µg/die) in quelle con ipotiroidismo autoimmune. Questa differenza può essere spiegata con il permanere di una modesta riserva funzionale tiroidea in alcune pazienti con tiroidite autoimmune. In queste gestanti, la fisiologica immunosoppressione della gravidanza può favorire una modesta ripresa funzionale della tiroide e ridurre quindi la dose aggiuntiva di L-tiroxina necessaria per mantenere nella norma il TSH sierico. Sebbene nelle pazienti con tiroidite autoimmune siano state descritte remissioni transitorie dell'ipotiroidismo in gravidanza, i rischi di una ipofunzione tiroidea, anche subclinica, sono tali da non giustificare tentativi di sospensione della terapia sostitutiva con L-tiroxina.

L'aumentato fabbisogno di L-tiroxina può rendersi evidente già nelle prime 4 settimane dal concepimento (15, 16). In tutte le ipotiroidiche che entrano in gravidanza è quindi consigliabile misurare il TSH immediatamente dopo la prima

manca di mestruale. Se in questa fase precoce della gravidanza il TSH sierico non è ancora aumentato, il dosaggio deve essere ripetuto alla 8^a settimana e al 6° mese poiché la necessità di aumentare la dose può rendersi evidente anche in fasi più avanzate della gravidanza. L'incremento della dose di L-tiroxina varia da meno di 25 µg/die a più di 100 µg/die (18) (**Liv III**). Uno studio prospettico recente (16) (**Liv II**) ha dimostrato un aumentato fabbisogno di L-tiroxina nell'85% della popolazione studiata. In questi soggetti l'incremento medio di L-tiroxina era del 47% e l'incremento della dose era necessario nella prime 16-20 settimane. La raccomandazione pratica che ne deriva è che tutte le donne ipotiroidee in trattamento con L-T4 dovrebbero aumentare la dose di L-T4 di circa il 30% al momento della conferma dell'inizio della gravidanza ancora prima di eseguire i dosaggi ormonali. Durante la gravidanza il TSH sierico deve essere attentamente monitorato e la dose di L-tiroxina deve essere aggiustata di conseguenza nella singola paziente.

Il solfato ferroso somministrato frequentemente in gravidanza per correggere la carenza di ferro, può ridurre l'assorbimento della L-tiroxina se i due farmaci sono assunti contemporaneamente (18). Nei periodi di terapia combinata è consigliabile assumere il solfato ferroso e la L-tiroxina ad un intervallo di due ore l'uno dall'altra.

Controlli sulla adeguatezza della dose di L-T4 in gravidanza

Dopo l'inizio del trattamento sostitutivo i livelli sierici del TSH e degli ormoni tiroidei liberi devono essere controllati dopo 1 mese e la dose di L-tiroxina aggiustata di conseguenza. Per verificare l'adeguatezza della terapia sostitutiva durante la gravidanza, il dosaggio del TSH e degli ormoni tiroidei liberi deve essere ripetuto alla fine del primo trimestre, al 5°-6° mese, e al 7°-8° mese.

La dose ottimale di L-tiroxina deve essere stabilita nel singolo paziente in base alla risposta clinica prefiggendosi

l'obiettivo di riportare e mantenere nella norma i livelli sierici del TSH. Non esistono reazioni allergiche alla L-tiroxina o fenomeni di idiosincrasia. Gli effetti collaterali sono dovuti al sovradosaggio dell'ormone che provoca un quadro di tireotossicosi. Per questo motivo i livelli di TSH, FT4 ed FT3 devono essere sempre mantenuti nel range della norma durante la terapia sostitutiva con L-tiroxina.



Controllare dosaggio FT3, FT4 e TSH sierici a:
- fine I trimestre
- 20-24 settimane
- 28-32 settimane

SINTESI - TRATTAMENTO DELL'IPOTIROIDISMO IN GRAVIDANZA

1. Confermare la diagnosi.
2. Discutere la terapia con la paziente (effetti dell'ipotiroidismo su madre e feto).
3. Coinvolgimento di endocrinologo, ginecologo e neonatologo.
4. Iniziare la L-tiroxina a dose piena.
5. Rendere la paziente eutiroidea (TSH nella norma).
6. Controllare lo stato tiroideo della madre (TSH, FT4 e FT3) ogni 2 mesi.
7. Aggiustare la dose di L-tiroxina durante la gravidanza e nel post-partum.
8. Dosare i TRAb alla 20^a e 30^a settimana di gestazione.
9. Controllare l'accrescimento fetale con l'ecografia.

La sorveglianza ecografica del feto va eseguita come di routine per una gravidanza fisiologica attenendosi alle Linee guida della Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica (SIEOG) che prevedono di eseguire 3 controlli ecografici rispettivamente nel primo, secondo e terzo trimestre (19) (**Liv III, Forza A**). Vista la maggior incidenza di ridotto accrescimento fetale nelle madri ipotiroidiche non trattate ed in particolare nei casi in cui la terapia sostitutiva è stata iniziata in epoca avanzata di gestazione, è suggerita un'attenta valutazione dell'accrescimento fetale sia clinica, soggettiva o oggettiva (lunghezza sinfisi fondo dell'utero), che strumentale, mediante una successiva ecografia da eseguire a 3-4 settimane da quella del terzo trimestre (**Liv V, Forza B**).

10. Controllare la funzione tiroidea nel neonato (sangue del cordone e nella 1^a settimana di vita).
11. Verificare la presenza di TRAb nel siero dei neonati (se questi anticorpi sono presenti nel siero della madre).

BIBLIOGRAFIA

1. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD et al. *Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women*. Clin Endocrinol (Oxf) 1991; 35:41-46.
2. Mestman JH, Goodwin M, Montoro MM. *Thyroid disorders of pregnancy*. Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24:41-71.
3. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, et al. *Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab 1991; 120:689-701.
4. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. *Hypothyroidism complicating pregnancy*. Obstet Gynecol 1988; 72:108-112.
5. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, et al. *Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies*. Obstet Gynecol 1993; 81:349-353.
6. Wasserstrum N, Anania CA. *Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement*. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 42:353-358.
7. Matsuura N, Konishi J. *Transient hypothyroidism in infants born to mothers with chronic thyroiditis. A nationwide study of twenty-three cases*. Endocrinol Jpn 1990; 37:369-379.
8. Man EB. *Maternal hypothyroxinemia, development of 4 and 7 years old offspring*, in: Fisher DA, Burrow GN, eds *Perinatal Thyroid Physiology and Disease*. New York: Raven Press 1975; 132-177.
9. Pop VJ, Kuijpenst JL, van Baar AL et al. *Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy*. Clin Endocrinol 1995; 50: 149-155.
10. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. *Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia?* J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3975-3987.
11. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, et al. *Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child deve-*

- lopment: a 3-year follow-up study.* Clin Endocrinol 2003; 59: 280-281.
12. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. *Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child.* N Engl J Med 1999; 341: 549-555.
 13. Roti E, Minelli R, Gardini E, et al. *The use and misuse of thyroid hormone.* Endocr Rev 1993; 14:401-423.
 14. Aghini-Lombardi F, Bartalena L, Chiovato L et al. *Malattie della tiroide*, in: Magnani B, eds *Terapia Medica nella Pratica Clinica*. Milano: McGraw-Hill 1996; 912-934.
 15. De Groot LJ, Larsen PR, Hennemann G. *Thyroid dysfunction in the pregnant patient*, in: De Groot LJ, Larsen PR, Hennemann G, eds *The Thyroid and its Diseases*, Sixth Edition. New York: Churchill Livingstone 1996; 519-540.
 16. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, et al. *Timing and magnitude of Increases In levothyroxine requirements during pregnancy In women with hypothyroidism.* N Engl. J. Med 2004; 351: 241-9.
 17. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, et al. *Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism.* N Engl J Med 1990; 323:91-96.
 18. Campbell NRC, Hasinoff BB, Stalts H, et al. *Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism.* Ann Intern Med 1992; 117:1010-1013.
 19. *Linee guida SIEOG.* Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica. Etiteam sas Gruppo Editoriale, 2002.

3. Noduli tiroidei e gravidanza

3. Noduli tiroidei e gravidanza

3.1 EPIDEMIOLOGIA

Il nodulo tiroideo è la patologia endocrina di più frequente riscontro, soprattutto nel sesso femminile.

Prevalenza

La prevalenza della popolazione generale esposta ad adeguato apporto iodico è del 4-5% (1, 2).

Il 15% della popolazione è esposta a lieve carenza iodica (3). Solo una minoranza dei noduli (5% o meno nelle aree di carenza iodica) (1, 2, 4) (**Liv III**) sono maligni. Nelle donne giovani la maggior parte dei carcinomi tiroidei sono neoplasie papillari differenziate e scarsamente aggressive. Nella maggior parte dei casi la gravidanza non sembra modificare la storia naturale del carcinoma della tiroide (5, 6) (**Liv II, Forza A**). La scoperta di un nodulo tiroideo in gravidanza non rappresenta quindi un motivo valido per interrompere la gestazione e nella maggior parte dei casi non richiede provvedimenti chirurgici urgenti.



La gravidanza non modifica la storia naturale del carcinoma della tiroide

Il rilievo di un nodulo tiroideo fa nascere immediatamente il timore di un tumore maligno. L'ansia che ne deriva può essere particolarmente grave in una gestante. Le semplici rassicurazioni possono essere insufficienti. È quindi consigliabile non rimandare le indagini di laboratorio, strumentali e la citologia tiroidea a dopo l'espletamento del parto.

Tra le indagini strumentali solo la scintigrafia è controindicata in gravidanza.



Unica indagine controindicata in gravidanza è la scintigrafia

I progressi delle tecniche anestesio-logiche e la disponibilità di un chirurgo esperto rendono relativamente sicura la tiroidectomia in gravidanza. Nei rari casi in cui il tumore cresce rapidamente o è altamente maligno, l'intervento chirurgico può essere eseguito con rischi modesti per il feto anche nel corso della gestazione. La tiroidectomia può essere gravata da complicanze e deve essere eseguita da chirurghi esperti. Ad esempio l'ipoparatiroidismo può essere particolarmente difficile da controllare in gravidanza. Inoltre, la gestazione controindica gli ulteriori provvedimenti terapeutici (trattamento con radioiodio) comunemente attuati nelle neoplasie tiroidee differenziate, che possono essere rimandati dopo l'espletamento del parto.

3.2 NATURA DEI NODULI TIROIDEI

I noduli tiroidei si distinguono in:

1. noduli benigni

2. noduli maligni

- carcinoma papillare (80%)
- carcinoma follicolare (10%)
- carcinoma a cellule ossifile (5%)
- carcinoma midollare (5-10%)
- carcinoma anaplastico (è rarissimo in età fertile)
- linfoma (raro)

3. noduli a citologia non determinata.

3.3 DIAGNOSI CLINICA DEL NODULO TIROIDEO

L'iter diagnostico del nodulo tiroideo ha lo scopo di:

- differenziare la patologia maligna da quella benigna
- nell'ambito di quella benigna distinguere tra cisti, nodulo

dominante in gozzo semplice o multinodulare, pseudonodulo di una tiroidite cronica o subacuta

- individuazione degli eventuali disturbi (segni di compressione, disfagia, disfonia, stasi venosa, disturbi funzionali ecc.) che possono indirizzare o meno la terapia in senso chirurgico.

La valutazione del nodulo tiroideo in gravidanza deve prescindere dalla distinzione tra “freddo” e “caldo” poichè la scintigrafia tiroidea con isotopi radioattivi è controindicata.

Esame clinico

Sebbene il ruolo della clinica non debba essere sottovalutato, la pratica insegna che la maggior parte dei carcinomi tiroidei differenziati si presentano senza alcun segno anamnestico o obiettivo di malignità.

 I carcinomi tiroidei differenziati si presentano senza alcun segno anamnestico e/o obiettivo di malignità

Alcuni dati rilevabili dall’anamnesi e dall’esame obiettivo possono indirizzare verso il sospetto di malignità:

- il rilievo di un nodulo singolo, la consistenza dura e la fisicità ai piani profondi o il rilievo di una linfadenopatia laterocervicale
- la crescita rapida (soprattutto sotto terapia con L-tiroxina)
- la presenza di disfonia
- una precedente irradiazione sul collo
- anamnesi familiare per carcinoma midollare
- provenienza della paziente da aree a sufficiente apporto iodico dove il gozzo nodulare è raro.

I **segni** e **sintomi** dirimenti per una patologia benigna sono:

- la rapida comparsa (“dalla sera alla mattina”), il dolore acuto, la tensione e dolorabilità alla palpazione suggeriscono una emorragia in un nodulo cistico o misto, o una lesione infiammatoria
- l’inizio subdolo del dolore indirizza per una lesione infiammatoria acuta o subacuta
- il rilievo di sintomi da iperfunzione tiroidea, in particola-

re tachiaritmie può indirizzare verso la presenza di un adenoma tossico.

Indagini di laboratorio

Le indagini di laboratorio utili per una corretta diagnosi sono:

- Valutazione funzionale (FT4, FT3, TSH).

Una elevazione degli ormoni tiroidei liberi (di solito la FT3) depone per un nodulo iperfunzionante (adenoma tossico).

Il rilievo di una FT4 bassa e di un TSH elevato può indirizzare verso una diagnosi di tiroidite cronica autoimmune con ipotiroidismo.

La semplice riduzione del TSH circolante durante le prime fasi della gravidanza non è patognomonica di nodulo iperfunzionante poichè può essere presente anche in gravide normali per la stimolazione tiroidea provocata dall'hGC.

- Marcatori di autoimmunità tiroidea (TgAb; TPOAb).

Il rilievo di anticorpi anti-TPO o anti-Tg a titolo elevato è indicativo di una tiroidite cronica autoimmune, ma non esclude la malignità di un nodulo eventualmente associato alla patologia autoimmune.

- Marcatori di neoplasia tiroidea (calcitonina).

L'elevazione della calcitonina circolante permette invece di diagnosticare con una certezza pressochè assoluta un carcinoma midollare della tiroide (7).

Il dosaggio della tireoglobulina (Tg) nel siero ha scarsa utilità nella identificazione preoperatoria dei noduli maligni, poichè la Tg può essere elevata anche nella gravidanza normale e lo è ancora di più in presenza di una patologia tiroidea benigna nodulare o diffusa.

DIAGNOSI IN GRAVIDANZA	
Esami di laboratorio:	- dosaggi ormonali - dosaggi anticorpi
Esami strumentali:	- ecografia tiroidea - agoaspirato nodulo

Indagini strumentali

Le indagini strumentali prevedono:

- Ecografia della tiroide (esame di prima scelta).
L'ecografia della tiroide distingue i noduli in:
 - cistici
 - solidi
 - misti.

Le vere cisti sono quasi sempre benigne, mentre i carcinomi della tiroide si presentano di solito come noduli solidi o misti. È tuttavia necessario sottolineare che la maggior parte dei noduli solidi o misti non sono maligni e che non esiste alcun criterio ecografico certo, con l'eccezione della rara evidenza di una infiltrazione delle strutture peritiroidee, capace di distinguere tra lesione benigna e maligna.

L'aspetto ecografico del parenchima ghiandolare, ed in particolare la sua minore ecogenicità, è un utile criterio per identificare le tireopatie infiammatorie (tiroidite di Hashimoto e tiroidite subacuta) (8).

- Analisi citologica mediante agoaspirazione tiroidea con ago sottile.

L'esame citologico mediante agoaspirazione con ago sottile è l'esame più utile nella diagnostica differenziale dei noduli tiroidei e non ha alcuna controindicazione in gravidanza (1, 2, 9). Come regola generale tutti i noduli palpabili (di solito di dimensioni superiori a 1 cm) dovrebbero essere sottoposti ad agoaspirazione.

La citologia distingue:

- noduli benigni
- noduli maligni
- noduli a citologia non dirimente.

3.4 STRATEGIA TERAPEUTICA IN GRAVIDANZA

La strategia terapeutica da adottare in caso di rilievo di noduli tiroidei in gravidanza si distingue in base alla risposta dell'esame citologico.

Citologia benigna

In caso di citologia benigna si esegue terapia con L-tiroxina. Se la donna è eutiroidea con TSH sierico nel range della norma è opportuno iniziare terapia con L-tiroxina con dosi soppressive della secrezione di TSH. È buona norma iniziare la terapia con dosi subottimali di L-tiroxina da incrementare progressivamente fino ad ottenere la soppressione del TSH con la minima dose dell'ormone tiroideo (10).

Gli obiettivi del trattamento con L-tiroxina sono:

1. ottenere la regressione almeno parziale del nodulo
2. bloccare la ulteriore crescita
3. impedire la formazione di altri noduli.

Citologia non dirimente

Se la diagnosi citologica non è dirimente tra benignità e malignità si possono prendere in considerazione due programmi alternativi:

1. rimandare ogni ulteriore decisione terapeutica a dopo il parto
2. si può iniziare la terapia con L-tiroxina, presumendo che, se il TSH è nella norma, il nodulo sarà quasi sicuramente freddo.

Il basso rischio di malignità associato alle citologie indicative di neoplasia follicolare non giustifica il ricorso all'intervento chirurgico nel corso della gravidanza. Nella maggior parte dei noduli in cui la citologia depone per una neoplasia follicolare e che, dopo l'espletamento della gravidanza, si rivelano "freddi" alla scintigrafia la decisione finale sarà di sottoporre la paziente all'intervento chirurgico per verificare istologicamente la natura del nodulo.

Una strategia terapeutica analoga può essere seguita nei noduli costituiti esclusivamente da cellule di Hurthle.

Citologia maligna

Se la citologia depone per un nodulo maligno (nella maggior parte dei casi un carcinoma papillare) è indicato l'intervento di tiroidectomia totale. La scelta del momento in cui

effettuare l'intervento chirurgico deve tenere conto dei rischi potenziali per la madre e per il feto, e deve essere discusso con la paziente. La grande maggioranza dei carcinomi papillari scoperti nelle donne in età fertile ha una crescita lenta e scarsa tendenza a metastatizzare. *Rimandare di qualche mese la chirurgia non modifica la prognosi di queste neoplasie.* La tiroidectomia non è quindi un intervento urgente e il rilievo di carcinoma papillare della tiroide non è una indicazione alla interruzione della gravidanza. Poiché gli interventi di tiroidectomia eseguiti dopo la 24^a settimana di gestazione possono precipitare un parto prematuro (5), l'opzione chirurgica nei noduli citologicamente maligni scoperti nell'ultimo trimestre di gravidanza, può essere rimandata a dopo l'espletamento del parto. La scelta di procrastinare l'intervento deve tuttavia tener conto della ansietà della paziente e deve essere ampiamente discussa.



TERAPIA IN GRAVIDANZA

- **nodulo benigno:**
L-tiroxina
- **nodulo non chiaro:**
L-tiroxina o valutazione dopo il parto
- **nodulo maligno:**
intervento - si può aspettare l'espletamento del parto

I carcinomi anaplastici e i linfomi della tiroide sono fortunatamente rari nelle donne in età fertile e quasi mai si manifestano in gravidanza.

3.5 CARCINOMA DELLA TIROIDE E FUTURE GRAVIDANZE

Un problema a parte è costituito dai possibili rischi di una futura gravidanza in donne che sono state operate per carcinoma della tiroide e che successivamente sono state trattate con radioiodio. La gravidanza potrebbe infatti indurre una ripresa o una progressione della malattia materna, e l'esposizione allo iodio radioattivo per scopi diagnostici o terapeutici potrebbe causare un danno genetico in grado di pregiudicare il buon esito di una futura gestazione. Gli studi di follow-up in pazienti con carcinoma della tiroide sembrano escludere un aumento significativo del rischio materno (11,

12) (**Liv III, Forza A**). Anche la terapia con radioiodio non sembra influenzare negativamente gravidanze successive, fatta eccezione per una aumentata frequenza di aborti osservata in donne esposte a radioiodio nell'anno precedente al concepimento (13, 14) (**Liv III**). In queste pazienti è tuttavia possibile che l'aborto sia facilitato dal mancato raggiungimento di un normale stato tiroideo dopo la ripresa della terapia con L-tiroxina o dalla somministrazione di dosi eccessive dell'ormone tiroideo.

Allo stato attuale delle conoscenze non esistono motivi per sconsigliare una gravidanza alle pazienti trattate per carcinoma della tiroide e clinicamente libere da malattie. L'unica raccomandazione è di rinviare il concepimento a dopo un anno dall'ultima dose terapeutica di radioiodio e in ogni caso fino al raggiungimento di un controllo ottimale della terapia soppressiva con L-tiroxina.

BIBLIOGRAFIA

1. Mazzaferri EL. *Management of a solitary thyroid nodule*. N Engl J Med 1993; 328:553-559.
2. Chiovato L, Pinchera A. *Nodulo tiroideo* in: Pinchera A, Faglia G, Giordano G, Martini L, eds. *Endocrinologia e Metabolismo: Fisiopatologia e Clinica*. Milano: Casa Editrice Ambrosiana 1991; 396-400.
3. Aghini Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, et al. *The spectrum of thyroid disorders in an iodine deficient community: the Pescopagano survey*. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:561-566.
4. Hamburger J I. *Thyroid nodules in pregnancy*. Thyroid 1992; 2:165-168.
5. Mestman JH, Goodwin M, Montoro MM. *Thyroid disorders of pregnancy*. Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24:41-71.
6. Moosa M, Mazzaferri EL. *Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women*. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:2862-2866.
7. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L et al. *Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78:826-829.
8. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, et al. *Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab 1991; 120:689-701.
9. Hamburger JI. *Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse*. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:335-339.
10. Bartalena L, Pinchera A. *Levothyroxine suppressive therapy: Harmful and useless or harmless and useful?* J Endocrinol Invest 1994; 17:675-677.
11. Hill CS, Clark RL, Wolf M. *The effect of subsequent pregnancy on patients with thyroid carcinoma*. Surg Gynecol

Obstet 1966; 122:1219-1222.

12. Rosvoll RV, Winship T. *Thyroid carcinoma and pregnancy*. Surg Gynecol Obstet 1965; 121:1039-1042.
13. Casara D, Rubello B, Saladini G et al. *Pregnancy after high therapeutic doses of iodine-131 in differentiated thyroid cancer: potential risks and recommendations*. European Journal of Nuclear Medicine 1993; 20:192-194.
14. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C et al. *Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients*. J Nucl Med 1966; 37:606-612.

**4. Neonato da madre con patologia tiroidea autoimmune.
Strategia diagnostico-terapeutica.**

4. Neonato da madre con patologia tiroidea autoimmune.

Strategia diagnostico-terapeutica.

4.1 NEONATO DA MADRE CON IPOTIROIDISMO SECONDARIO A TIROIDITE AUTOIMMUNE

L'ipotiroidismo provocato dal passaggio transplacentare degli anticorpi diretti contro il recettore del TSH (TRAb) rappresenta l'1-2% dei casi di ipotiroidismo congenito (1-2) ed a differenza di quello causato da disgenesia tiroidea, si sviluppa di solito nelle ultime settimane di gestazione. I TRAb presenti nel siero del 20-30% delle gravide con ipotiroidismo autoimmune (3) non hanno solo valore diagnostico ma la loro presenza può far prevedere la comparsa di un ipotiroidismo fetale e quindi neonatale, dal momento che titoli elevati di TRAb sono capaci di bloccare la funzione tiroidea di madre, feto e neonato (4) (**Liv III**).

- In caso di **negatività dei TRAb** nella gravida il problema non esiste.
- Valutare attentamente nel neonato l'eventuale presenza di gozzo e la frequenza cardiaca se dall'anamnesi materna emerge l'esistenza di una tireopatia autoimmune.
- Eseguire il **dosaggio degli ormoni tiroidei liberi** (FT3, FT4), TSH e TRAb sul sangue del cordone ombelicale o **quanto prima possibile** dopo la nascita senza aspettare i risultati dello screening neonatale (5).

L'eventuale riscontro di anticorpi antiperoxidasi (TPO) e anti-tireoglobulina (Tg) non deve destare preoccupazione alcuna dal momento che il loro passaggio transplacentare non influenza la funzionalità tiroidea del feto e del neonato (6-7).

- **Se TRAb negativi e funzionalità ipofiso-tiroidea nella norma non eseguire ulteriori controlli.**
- **Se TRAb positivi e funzionalità ipofiso-tiroidea nella norma** monitorare il neonato mensilmente fino alla negativizzazione anticorpale (in genere 3-12 settimane) (8).
- **Se TRAb positivi, FT4 nella norma** (7-13 pg/ml sul sangue del cordone, 9-22 pg/ml a 2-6 settimane di vita postnatale) **e TSH alterato** (valori normali di TSH 1-20 mUI/l sul sangue del cordone (5, 9) 1-30 mUI/l tra il 1° e il 3° gg di vita, 2-9 mUI/l a 2-6 settimane di vita) in rapporto all'epoca del prelievo ed al range di ciascun laboratorio valutare se intraprendere o meno il trattamento sostitutivo con L-tiroxina.

- **Se TRAb positivi, FT4 ridotta e TSH francamente patologico** (al di sopra dei suddetti limiti di normalità) **iniziare subito terapia** sostitutiva con tiroxina (10 mcg/Kg/die) da proseguire fino all'età di 3 anni (10-11) al fine di prevenire eventuali danni allo sviluppo neurologico del bambino.

Negli ipotiroidei da TRAb materni non è utile eseguire la scintigrafia tiroidea specie se l'esecuzione dell'esame dovesse ritardare ulteriormente l'avvio della terapia sostitutiva con L-tiroxina. Gli Ab infatti, bloccando la captazione tiroidea del radioiodio e del tecnezio stimolate dal TSH, possono negativizzare la scintigrafia portando erroneamente il clinico ad una diagnosi di agenesia o ipoplasia tiroidea (8).

- **Prima di sospendere definitivamente la terapia**, una volta trascorso il periodo più critico per lo sviluppo del sistema nervoso centrale, **rivalutare la funzionalità tiroidea dopo circa 4 settimane dalla sospensione della L-tiroxina.**

Lo schema di sospensione (12) prevede:

- sospensione L-T4 per 30 gg
- somministrazione di T3 per 3 settimane (2/3 dose L-T4 in 3 somm/die)
- sospensione per una settimana di ogni terapia
- controllo della funzionalità tiroidea (FT3, FT4, TSH).

I TRAb possono essere anche presenti nel latte materno ma sono privi di significato clinico ed il loro riscontro nel latte non costituisce pertanto una controindicazione all'allattamento al seno (13) (Liv V).

4.2 NEONATO DA MADRE CON IPERTIROIDISMO (MORBO DI BASEDOW)

Se dall'anamnesi materna emerge una tireopatia autoimmune la presenza di TRAb a titolo elevato (>50-100 U/l con il metodo radiorecettoriale del commercio) alla 20^a e 30^a settimana di gestazione può far sospettare un ipertiroidismo fetale e far prevedere l'insorgenza di un ipertiroidismo neonatale (14).

Il neonatologo, visitando il neonato, deve insospettirsi di fronte ad una o più delle seguenti situazioni: tachicardia, presenza di gozzo e/o esoftalmo, ipereccitabilità, aritmie o scompenso cardiaco, craniostenosi prematura (15-17). Un altro elemento di sospetto è il basso peso alla nascita, che nei neonati di gestanti ipertiroidee è 8 volte superiore rispetto a quelli di gravide eutiroidee, ed è strettamente correlato con la durata dell'ipertiroidismo non controllato durante la gravidanza (18); nei giorni successivi alla nascita può esservi uno scarso incremento di peso nonostante un buon appetito.

- **Dosare FT3, FT4, TSH e TRAb sul sangue del cordone** per individuare precocemente l'ipertiroidismo neonatale **in tutti i neonati figli di madri basedowiane, com-**

presi quelli le cui madri erano già state sottoposte a terapia chirurgica radicale o radio-metabolica. In questi ultimi infatti, in caso di persistenza dei TRAb che attraversano la barriera placentare, il rischio di tireotossicosi è maggiore, dal momento che l'effetto tireostimolante degli anticorpi non è controbilanciato dal farmaco anti-tiroideo (tionamidi). I livelli di TRAb nel sangue del cordone possono avere un valore predittivo nei confronti della durata dell'ipertiroidismo.

- **Ripetere il dosaggio di FT3, FT4 e TSH nelle prime 24-48 ore.**
- **Se tutto nella norma, ripetere il prelievo (FT3, FT4, TSH) nella prima settimana di vita,** dal momento che nelle prime 24-48 ore per passaggio transplacentare del farmaco anti-tiroideo (tionamide) la tireotossicosi neonatale può non essere evidente (5, 19). Dopo 48 h dalla nascita l'effetto delle tionamidi (emivita del MMI 6-8 h, emivita del PTU 1-2 h) si esaurisce mentre l'attività desiodasica (che comporta la produzione extratiroidea di T3 per conversione periferica della T4) aumenta, precipitando la comparsa di tireotossicosi.
- **Se tutto normale, rivedere la funzionalità tiroidea (FT3, FT4, TSH) nel 1° e 2° mese di vita** poiché talvolta, per la contemporanea presenza di TRAb ad azione bloccante e stimolante, l'ipertiroidismo neonatale può avere una insorgenza tardiva o i due quadri dell'ipertiroidismo e dell'ipotiroidismo possono manifestarsi in successione nel neonato (8, 20) o ancora l'ambiente materno ipertiroidico può essere responsabile dell'insorgenza di un ipotiroidismo neonatale (21) (**Liv III**).

Il rilievo di FT3 e FT4 elevate associate a TSH basso o indosabile conferma la diagnosi.

- **Se ipertiroidismo neonatale confermato, avviare tempestivamente terapia con tionamidi** (metimazolo 0,5-1 mg/Kg/die) o propiltiouracile (5-10 mg/Kg/die) in 3 somministrazioni quotidiane (ogni 8 h). Coesistendo spesso una tachicardia grave utilizzare il propanololo (1-2

mg/kg/die) ed in caso di scompenso fare ricorso alla digitale.

Durante la terapia con tionamidi misurare i livelli di FT3, FT4, TSH ogni 7 gg per correggere prontamente un eventuale iperdosaggio e prevenire la comparsa di ipotiroidismo.

- **Il dosaggio dei TRAb ogni mese è utile** perché la loro scomparsa dal siero del neonato preannuncia l'esaurirsi spontaneo dell'ipertiroidismo (5, 8). Nella gran parte dei casi la terapia con tionamidi può essere interrotta dopo 3 mesi.
- Se viceversa **TSH elevato ed ormoni tiroidei bassi trattati di ipotiroidismo neonatale transitorio** da dose eccessiva di farmaci antitiroidei nella puerpera. Generalmente MMI e PTU non vengono concentrati dalla ghiandola mammaria e passano nel latte solo in modesta quantità tale da non interferire con la funzione tiroidea del lattante. Dati recenti della letteratura hanno confermato che dosi di MMI fino a 20 mg non hanno effetti deleteri sulla funzione tiroidea fetale (22), così come dosi di PTU non superiori a 450 mg (23).
- **Pertanto i figli di madri basedowiane (in trattamento con tionamidi) allattati al seno devono essere sottoposti a monitoraggio della funzionalità tiroidea ogni 2-4 settimane.**

Come norma prudenziale la puerpera deve assumere il farmaco a dosi frazionate e ridurre la dose di tionamide fino a quella minima sufficiente a mantenere una FT4 ai limiti alti della norma. Infatti nelle ipertiroidie trattate con tionamidi nell'ultimo trimestre di gravidanza è stata dimostrata una netta correlazione fra concentrazione di FT4 nel sangue materno e quella del sangue del cordone (24). Le madri che presentavano una FT4 nel range medio-basso della norma, avevano nel 36% dei casi un neonato con FT4 bassa. All'opposto il 90% delle madri che avevano una FT4 nel terzo superiore del range della norma avevano un neonato con FT4 normale.

Sebbene alcuni studi della letteratura segnalino l'insorgenza di malformazioni congenite in figli di madri ipertiroidiche in trattamento con tionamidi, possiamo affermare che **la causa delle malformazioni congenite sia l'ipertiroidismo non trattato e che i benefici della terapia superino di gran lunga qualsiasi teorico effetto teratogeno del farmaco (Forza A).**

BIBLIOGRAFIA

1. Orgiazzi J. *Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice.* Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 200:339-355.
2. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, et al. *Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotrophin receptor-blocking antibodies in over one million babies.* J Clin Endocrinol Metabol 1996; 81:1147-1151.
3. Chiovato L, Vitti P, Santini F et al. *Incidence of antibodies blocking thyrotrophin effect in vitro in patients with euthyroid or hypothyroid autoimmune thyroiditis.* J Clin Endocrinol Metab 1990; 71:40-45.
4. Matsuura N, Konishi J. *Transient hypothyroidism in infants born to mothers with chronic thyroiditis. A nation-wide study of twenty-three cases.* Endocrinol Jpn 1990; 71:369-379.
5. Fisher DA. *Neonatal thyroid disease in the offspring of women with autoimmune thyroid disease.* Thyroid Today 1986; 9:1-7.
6. Dussault JH, Letarte J, Guyda H, et al. *Lack of influence of thyroid antibodies on thyroid function in the new-born on a mass screening program.* J Pediatr 1980; 96: 385-389.
7. Brown MD FRCP (C)RS. *Autoimmune thyroid disease in pregnant women and their offspring.* Endocr Pract 1996; 2(1):53-61.
8. Mc Kenzie JM, Zakarija M. *Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies.* Thyroid 1992; 2:155-159.
9. Fisher DA. *Management of congenital hypothyroidism.* J Clin Endocrinol Metab 1991; 72:523-529.
10. Daliva AL, Linder B, Di Martino-Nardi J, et al. *Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism.* J Pediatr 2000; 136:53-56.
11. Tomita J, Ishiguro H, Shinagawa T, et al. *Persistence of mild hyperthyrotropinemia after discontinuation of three-year course of low-dose L-thyroxine therapy in infants with borderline hypothyroidism.* Endocr J 2003; 50(4):379-384.
12. Mussa GC, Bona G, Silvestro L. *Ipotiroidismo congenito*

- transitorio* in: *La tiroide nel bambino*. Eds Minerva Medica Torino 1999; 82.
13. Evans C, Jordan NJ, Owens G, et al. *Potent thyrotrophin receptor-blocking antibodies: a cause of transient congenital hypothyroidism and delayed thyroid development*. Eur J Endocrinol 2004; 150:265-268.
 14. Skuza KA, Sills IN, Stera M, et al. *Prediction of neonatal hyperthyroidism in infants born to mothers with Graves disease*. J Pediatr 1996; 128(2):264-268.
 15. Burrow GN. *Thyroid function and hyperfunction during gestation*. Endocr Rev 1993; 14:194-202.
 16. Roti E, Minelli R, Salvi M *Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant women*. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:1679-1682.
 17. Mestman JH, Goodwin M, Montoro MM. *Thyroid disorders of pregnancy*. Endocrinol Metab Clin Noth Am 1995; 24:41-71.
 18. Miller LK, Wing DA, Leung AS, et al. *Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism*. Obstet Gynecol 1994; 84:946-949.
 19. Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, et al. *Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease*. N Engl J Med 1981; 304:525-528.

5. Disturbi dell'umore e disfunzioni tiroidee in gravidanza e nel post-partum

5. Disturbi dell'umore e disfunzioni tiroidee in gravidanza e nel post-partum

5.1 DISTURBI DELL'UMORE NEL POST-PARTUM

Nel post-partum possono insorgere diversi quadri depressivi, con differente prognosi (1):

1. demoralizzazione post-partum (75-80% delle donne), caratterizzata da lievi sintomi depressivi che si risolvono spontaneamente entro 10-15 giorni
2. depressione post-partum (10-15% delle donne), non differenziabile da un episodio depressivo "tipico" in quanto a sintomi, prognosi e risposta alle terapie
3. psicosipuerperale (2 donne ogni mille parti), che si manifesta con gravi sintomi depressivi, deliri e allucinazioni e può portare al suicidio (5% dei casi) e/o all'infanticidio (4% dei casi).

5.2 TIROIDE E DEPRESSIONE

Alcuni studi hanno evidenziato una correlazione tra depressione e funzionalità tiroidea: da una parte il 25-55% dei pazienti con depressione presenta un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (2, 3), dall'altra sia l'ipotiroidismo (fino al 40% dei casi nelle forme subcliniche), sia, meno spesso, l'ipertiroidismo si possono manifestare con sintomi

depressivi (4, 5, 6) (**Liv I**).

Si ipotizza che l'ipotiroidismo abbassi la soglia di comparsa della depressione o esacerbi i sintomi di un episodio in atto (3) e che causi una deplezione delle catecolamine conseguente alla continua stimolazione del sistema nervoso simpatico (4) (**Liv VI**).

5.3 DISFUNZIONI TIROIDEE E DISTURBI DELL'UMORE POST-PARTUM

In sottogruppi di donne con depressione post-partum sono state evidenziate diverse disfunzioni tiroidee. La presenza di sintomi depressivi a 2, 4 e 6 settimane dopo il parto è più frequente tra le donne che hanno, durante la gravidanza (32^a-37^a settimana), una concentrazione di ormoni tiroidei bassa (tiroxina totale < 10,1 µg/dL, tiroxina libera < 1,06 ng/dL in 38^a settimana), anche se comunque nella norma (7) (**Liv II**). Dati più consistenti riguardano l'associazione tra sintomi depressivi (5, 8, 9, 10, 11, 12) o psicosi (13) nel post-partum e positività degli anticorpi antitiroide, con o senza alterazioni dei livelli ormonali, in gravidanza (**Liv I**). In particolare, la presenza di anticorpi antiperoxidasi in 12^a settimana di gestazione aumenterebbe significativamente (2,8 volte) il rischio di depressione maggiore nel post-partum anche in donne senza precedenti disturbi dell'umore (14) (**Liv III**).

Non è chiaro il rapporto tra tiroidite autoimmune che insorge in gravidanza e depressione del post-partum. È stato ipotizzato che l'attivazione leucocitaria, in corso di tiroidite, produca citochine che attraversano la barriera ematoencefalica e attaccano specifici recettori dei neurotrasmettitori producendo il disturbo dell'umore (4). È tuttavia anche possibile che:

- l'associazione tra disturbi tiroidei e disturbi dell'umore sia una semplice coincidenza
- le disfunzioni tiroidee fungano da fattore precipitante i

disturbi dell'umore in soggetti predisposti o che ne abbiano già sofferto

- entrambe le patologie riconoscano una comune eziologia autoimmune (13) (**Liv VI**).

5.4 INFLUENZA DEL TRATTAMENTO DELLE DISFUNZIONI TIROIDEE SULL'EVOLUZIONE DEI DISTURBI DELL'UMORE POST-PARTUM

I dati disponibili indicano che, anche in presenza di disfunzioni tiroidee, il disturbo dell'umore ad insorgenza nel post-partum richiede un trattamento specifico in base alle caratteristiche e alla gravità del quadro clinico (psicoterapia, antidepressivi e/o stabilizzanti dell'umore e/o antipsicotici) (**Forza A**). La somministrazione, dalla 6^a settimana al 6° mese dopo il parto, di 100 µg/die di tiroxina in donne con anticorpi anti-tiroide non è risultata in grado di prevenire o curare la depressione post-partum (15) (**Liv II**). È possibile che la correzione della disfunzione tiroidea in queste pazienti riduca i tempi di risposta agli antidepressivi (7) (**Forza C**) e si accompagni ad un parallelo miglioramento delle condizioni psicopatologiche (13) (**Forza C**).

5.5 CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Gli studi pubblicati fino ad oggi relativi al rapporto tra depressione post-partum e disfunzioni tiroidee, ormonali o anticorpali, non sono conclusivi. In sintesi si può affermare che, anche se non confermata in tutti i lavori (16, 17) (**Liv I**), potrebbe esserci una correlazione tra patologie tiroidee che insorgono in gravidanza o nel post-partum e rischio di depressione post-partum. In questi casi:

1. è più frequente rilevare un quadro depressivo sotto-soglia (“sintomi depressivi”) che una depressione maggiore o una psicosi post-partum

2. la presenza di anticorpi antiperoxidasi in 12^a settimana di gestazione sembra il principale fattore predittivo per lo sviluppo di un episodio depressivo post-partum
3. il trattamento della patologia tiroidea è di supporto ma non può sostituire il trattamento psichiatrico specifico, soprattutto nelle forme depressive maggiori e in quelle psicotiche.

Nelle donne che hanno presentato un'elevazione degli anticorpi antitiroidei in gravidanza, soprattutto se con anamnesi positiva - personale o familiare - per disturbi dell'umore, durante il puerperio è consigliabile osservare con attenzione lo stato emotivo per rilevare l'eventuale insorgenza di un disturbo depressivo (**Forza B**).

BIBLIOGRAFIA

1. Musetti L, Perugi G, Simonini E, et al. *Depressione* in: Pancheri P, Cassano GB (Ed.) *Trattato italiano di psichiatria*. Masson, Milano 1999.
2. Prange AJ, Lara PP, Wilson IC et al. *Effects of thyrotropin releasing hormone in depression*. Lancet 1972; ii:999-1002.
3. Custro N, Scafidi V, Lo Baido R et al. *Subclinical hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis in female patients with endogenous depression*. J Endocrinol Invest 1994; 17 (8):641-646.
4. Leigh H, Kramer SI. *The psychiatric manifestations of endocrine disease*. Adv Intern Med 1984; 29:413-445.
5. Pies R. *The diagnosis and treatment of subclinical hypothyroid states in depressed patients*. Gen Hosp Psychiatr 1997; 19 (5):344-354.
6. Hendrick V, Altshuler L, Whybrow P. *Psychoneuroendocrinology of mood disorders: the hypothalamic-pituitary-thyroid axis*. Psychiatric Clinics of North America 1998; 21 (2):277-292.
7. Pedersen CA. *Postpartum mood and anxiety disorders: a guide for the non psychiatric clinician with an aside on thyroid association with postpartum mood*. Thyroid 1999; 9 (7):691-697.
8. Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL et al. *Postpartum thyroid dysfunction and depression (letter)*. New England Journal of Medicine 1991; 325 (5):371.
9. Pop VJ, de Rooy HJ, Vader HL et al. *Microsomal antibodies during gestation in relation to post-partum thyroid dysfunction and depression*. Acta Endocrinol 1993; 129 (1):26-30.
10. Harris B, Othman S, Davies JA et al. *Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression*. Br Med J 1992; 305:152-156.
11. Amino N, Tada H, Hidaka Y et al. *Therapeutic controversy: screening for postpartum thyroiditis*. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84 (6):1813-1821.
12. Kent GN, Stuckey BG, Allen JR et al. *Postpartum thyroid*

- dysfunction: clinical assessment and relationship to psychiatric affective morbidity.* Clinical Endocrinology 1999; 51 (4):429-438.
13. Bokhari R, Bhatara VS, Bandettini F, et al. *Postpartum psychosis and postpartum thyroiditis.* Psychoneuroendocrinology, 1998; 23 (6):643-650.
 14. Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA et al. *Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum.* European Journal of Endocrinology 2001; 145:579-584.
 15. Harris B, Oretti R, Lazarus J et al. *Randomised trial of thyroxine to prevent postnatal depression in thyroid-antibody-positive women.* Br J Psychiatry 2002; 180: 327-330.
 16. Stewart DE, Addison AM, Robinson EG et al. *Thyroid function in psychosis following childbirth.* Am J Psychiat 1988; 145:1579-1581.
 17. Lucas A, Pizarro E, Granada ML et al. *Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: are they two linked disorders?* Clinical Endocrinology 2001; 55:809-814.

Grafica: Alessandra Turco
Stampa: Tipografia F. Marchesini - Roma
Luglio 2005